心不全に伴う不整脈の治療戦略

3. 低心機能あるいは心不全の既往をもつ発作性心房細動に対する抗不整脈薬の長期予防効果と心血管予後 —アミオダロンとベプリジルとの比較検討—

小松 隆 橘 英明 佐藤嘉洋 小沢真人
棚田房紀 中村元行

【目的】低心機能あるいは心不全の既往をもつ発作性心房細動(AF)に対するベプリジルならびにアミオダロンの長期予防効果と心血管予後を比較した。【方法】対象は入院を要した心不全の既往があるか、もしくは心臓超音波検査で左室駆出率が50%未満の発作性AF36例(男性21例、女性15例、年齢 71 ± 7 歳)である。アミオダロン内服群(A群、 $n=21$; 50~150 mg/日)およびベプリジル内服群(B群、 $n=15$; 100~150 mg/日)の2群に分け、各群における長期予防効果ならびに心血管予後を後ろ向きに比較した(平均観察期間 41 ± 24 ヵ月)。【結果】①患者背景因子の比較については、基礎心疾患の割合はA群が18例(86%)、B群が6例(40%)で、B群に比しA群が有意に高率であった($p<0.05$)。左室駆出率はA群が $44 \pm 11\%$ 、B群が $59 \pm 14\%$ で、B群に比しA群が有意に低値であった($p<0.05$)。②観察期間1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月目の各群における非再発率はA群が100%、90%、81%、71%、57%、B群が87%、47%、33%、20%、20%で、観察期間24ヵ月時点でA群がB群に比し有意に高率であった($p<0.05$)。③慢性化阻止率は、A群が16例(76%)、B群が6例(40%)で、A群がB群に比し有意に高率であったが($p<0.05$)、慢性化に至るまでの期間は、A群が 11 ± 29 ヵ月、B群が 26 ± 39 ヵ月と、各群間に有意差を認めなかった。④観察期間12ヵ月、36ヵ月、60ヵ月ならびに90ヵ月目の各群における心血管死回避率は、A群100%、95%、90%、86%、B群100%、100%、93%、80%であり、各群間に有意差を認めなかった。【結語】低心機能を合併した発作性AFに対する予防効果は、アミオダロンがベプリジルに比し良好な成績であったが、心血管予後はいずれの薬剤も変わらなかった。

(心電図, 2011; 31: 356~364)

Keywords

- 発作性心房細動
- 予防効果
- 心血管予後
- ベプリジル
- アミオダロン

岩手医科大学医学部内科学講座循環器・腎・内分泌内科分野
(〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1)

I. 緒 言

心房細動(AF)は生活の質(QOL)の低下のみならず¹⁾、血栓塞栓症や心不全を合併し^{2), 3)}、低心機能例や高齢者においては生命予後を悪化させる不整脈である^{4), 5)}。欧米では、50年後のAF罹患率が現在

Management of Arrhythmias in Patients with Heart Failure

The Long-term Efficacy of Pharmacological Prevention and Cardiovascular Prognosis in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Impaired Cardiac Function — Comparison between Amiodarone and Bepridil —

Takashi Komatsu, Hideaki Tachibana, Yoshihiro Sato, Masato Ozawa, Fusanori Kunugida, Motoyuki Nakamura

の2～3倍に増加することが予測されており⁶⁾、高齢化社会が急速に進みつつある本邦においても30年後には約1.5倍に増加すると予測されている⁷⁾。2008年に日本循環器学会で策定された本邦のAF治療(薬物)ガイドラインによれば、アミオダロンならびにベプリジルは基礎心疾患(不全心、虚血心、肥大大心)を伴う発作性AFの第一選択薬として推奨されている⁸⁾。しかしながら、本邦における長期成績についてはいまだ不明な点が多い。

今回、われわれは心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性AFに対する各々の抗不整脈薬の予防効果ならびに心血管予後を、後ろ向きに検討したため報告する。

II. 対 象

対象は動悸などの自覚症状に一致して心電図上AFが確認され、経胸壁心臓超音波検査で洞調律時の左室駆出率が50%未満、あるいは入院を要する心不全の既往歴をもつ発作性AF36例(男性21例、女性15例、平均年齢 71 ± 7 歳)である。全例2～4週ごとの定期通院例で、1年以上の観察期間が可能であった。

これら全例に、病歴聴取、胸部X線、運動負荷試験ならびに心臓超音波検査などの非侵襲的検査を、主治医が必要と判断した症例に肺機能検査、胸部CTならびに心臓カテーテル検査を施行した。なお、重篤な徐脈性不整脈(洞不全症候群、房室ブロック、心室内伝導障害)ならびに肝腎機能障害、妊娠の可能性のある患者は対象から除外した。本検討の研究期間は1997年6月から2009年8月まで行われ、全症例における平均観察期間は 41 ± 24 ヵ月であった。

III. 除細動と抗不整脈薬療法

2001年に策定された米国心臓協会(AHA)ガイドライン⁹⁾に準じて、AF持続時間が48時間未満の症例に対しては、ただちに薬物的除細動あるいはチオペンタールによる静脈麻酔下で電氣的除細動を施行した。一方、AF持続時間が不明あるいは48時間以

上の症例に対しては、AHAガイドライン施行前の症例では経食道心エコー検査により、左房内血栓や高度もやもやエコーがないことを確認し、その後に除細動とワルファリンによる抗凝固療法を追加した。一方、施行後の症例では、電氣的除細動前3週間と除細動後4週間はワルファリンによる抗凝固療法に続いて電氣的除細動を行った。なお、日本循環器学会のガイドラインが勧告された2001年11月以前は、主治医の判断にて抗血栓療法が決定されていた。一方、勧告後の2001年11月から2008年10月までは、アスピリンを81～100 mg/日あるいはワルファリンを国際標準比(PT-INR)が1.6～3.0に維持されるように調節し、2008年11月以降はワルファリン投与に変更された⁸⁾。最終的にはCHADS₂スコアを参照にして、外来主治医の判断で抗血栓療法の適否が決められることとなった。

アミオダロンの投与法は、初回投与量を400 mg/日で開始し、2週間後には維持量を200 mg/日へ変更するが、1年間AFの再発が認められなければ6ヵ月ごとに50 mg/日ずつ減量し、最小維持量として50～100 mg/日を目標に管理した。なお、副作用の出現に対するモニタリングとして、3～6ヵ月ごとに胸部X線検査を、6～12ヵ月ごとに胸部単純CT検査ならびに甲状腺ホルモン、血中KL-6を測定した。一方、ベプリジルの投与法は初回投与量を100 mg/日で開始し、以後4週間までAFの再発がなければそのまま内服継続を、再発が認められれば4週間後に150 mg/日を最大維持量として投与した。なお、投与された維持量で1年間AFの再発が認められなければ6ヵ月ごとに25～50 mg/日ずつ減量し、最低維持量50～100 mg/日を目標に管理した。受診時は毎回12誘導心電図を記録し、QTc間隔が0.55秒以上延長すれば内服を中止とした。また、3～6ヵ月ごとに血中電解質、肝腎機能を測定し、12ヵ月ごとに胸部単純CT検査を行った。なお、抗不整脈薬療法にもかかわらずAFが慢性化した症例では、 β 遮断薬、Ca拮抗薬あるいはジギタリス製剤を心拍数調節のために服用させた。

その他、全例に選択された抗不整脈薬の内服開始2～4週間後に、標準12誘導心電図ならびにホルター心電図を施行し、受診ごとに日本光電社製携帯型心電図モニター(IEC-1101, Heart Mate)にて洞調律維持の有無を確認した。その際、投薬開始からの病歴聴取で動悸発作がなく、かつ受診時心電図で洞調律を確認できた症例に対し、上肢静脈より安静臥位で洞調律時心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)測定の採血を行った。また、自覚症状から動悸発作が出現した場合には、その度ごとに主治医の判断でホルター心電図を施行し、AF再発の有無を確認した。

IV. 定義

発作性AFの定義は発症後7日以内に自然停止するAFとし¹⁰⁾、永続性(慢性)AFの定義は薬物的あるいは電氣的除細動治療に抵抗性があり、心電図で6ヵ月以上洞調律が維持できなかった場合とした。一方、再発の定義は、洞調律復帰時に抗不整脈薬の内服を開始してから初めて心電図上AFが確認された時点とした。また、脳血栓塞栓症の有無は、臨床症状の出現ならびに全例CTあるいはMRIにて3mm以上の梗塞巣の存在で診断し、高血圧は日本高血圧学会による2009年のガイドラインに準じ¹¹⁾、脂質異常症は空腹時の血清コレステロール値が220mg/dl以上、中性脂肪値が150mg/dl以上と定義した¹²⁾。AFの発症時間帯は、午前7時から午後5時までに出現する日中型、午後5時から翌朝7時までに出現する夜間型、いずれの時間にも出現する混合型の3つのタイプに分類した¹³⁾。さらに、心血管死亡を突然死、心不全死ならびに血栓塞栓症による死亡と定義した。

V. 統計

本研究における実数値は平均値±標準偏差で表記した。2群間の統計学的比較は連続数に対してMann-Whitney U-testを用い、非連続数に対して χ^2 検定(Fisher直接法)を用いた。また、経時的非再発

率ならびに慢性化阻止率はKaplan-Meier法で評価し、2群間の有意差検定にはLog-rank法を用いた。いずれの検定においても、 $p<0.05$ を有意と判定した。

VI. 結果

1. 患者背景因子の比較

各群における症例数はアミオダロン群が21例、ベプリジル群が15例であった。基礎心疾患の割合はアミオダロン群が86%、ベプリジル群が40%で、アミオダロン群がベプリジル群に比し有意に高率であった($p<0.05$)。一方、左室駆出率はアミオダロン群が $44 \pm 11\%$ 、ベプリジル群が $59 \pm 14\%$ 、CHADS₂スコア値はアミオダロン群が 1.3 ± 0.9 、ベプリジル群が 2.3 ± 1.5 で、それぞれアミオダロン群がベプリジル群に比し有意に低値であった($p<0.05$)。しかし、その他の患者背景因子には、両群間に有意差を認めなかった(表1, 2)。基礎心疾患の内訳は、アミオダロン群($n=18$)が拡張型心筋症10例、陳旧性心筋梗塞4例、心弁膜症2例、肥大型心筋症1例、ファロー四徴症1例で、ベプリジル群($n=6$)が拡張型心筋症3例、心弁膜症2例、肥大型心筋症1例であった。一方、高血圧性心肥大はアミオダロン群、ベプリジル群ともに9例であった。

2. 経時的非再発率の比較

各群における観察期間1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月ならびに24ヵ月目におけるAFの非再発率は、アミオダロン群が100%、90%、81%、71%、57%、ベプリジル群が87%、47%、33%、20%、20%で、ベプリジル群に比しアミオダロン群で有意に高率であった($p<0.05$)(図1)。

3. 慢性化阻止率ならびに慢性化に至るまでの期間の比較

各群におけるAFの慢性化阻止率はアミオダロン群が16例(76%)、ベプリジル群が6例(40%)で、ベプリジル群に比しアミオダロン群で有意に高率であった($p<0.05$)(図2A)。一方、慢性化に至るまでの期間はアミオダロン群が 11 ± 29 ヵ月、ベプリジル群が 26 ± 39 ヵ月であり、アミオダロン群に比し

表 1 患者背景因子 I

	アミオダロン群	ベプリジル群	p値
症例数	21	15	
全観察期間 (月)	44.7±27.3	36.8±21.2	n.s.
年齢 (歳)	70.4±6.5	70.7±8.3	n.s.
性別 (男性:女性)	13:8	10:5	n.s.
高血圧	9(43%)	9(60%)	n.s.
糖尿病	3(14%)	3(20%)	n.s.
脂質異常症	2(10%)	0(0%)	n.s.
喫煙歴	2(10%)	3(20%)	n.s.
飲酒歴	7(33%)	6(40%)	n.s.
高尿酸血症	3(14%)	1(7%)	n.s.
基礎心疾患	18(86%)	6(40%)	0.0103
基礎肺疾患	0(0%)	0(0%)	n.s.
無症候性	2(10%)	3(20%)	n.s.

表 2 患者背景因子 II

	アミオダロン群	ベプリジル群	p値
症例数	21	15	
病期期間 (月)	4.2±6.9	14.2±24.7	n.s.
左室拡張末期径 (mm)	49.7±8.7	46.5±6.7	n.s.
左房径 (mm)	40.4±4.9	39.8±6.3	n.s.
左室駆出率 (%)	44.0±10.8	58.8±14.1	0.008
RAAS 阻害薬	16(76%)	6(40%)	n.s.
スタチン	2(10%)	0(0%)	n.s.
CHADS ₂ スコア	1.3±0.9	2.3±1.5	0.030
抗血栓療法			
無投薬	1(5%)	3(20%)	n.s.
アスピリン	1(5%)	4(27%)	n.s.
ワルファリン	19(90%)	8(53%)	
治療開始時			
洞調律時 ANP値(pg/ml)	120.1±96.2	59.6±50.5	n.s.
発症時間帯			
日中型:夜間型:混合型	1:0:20	1:0:14	n.s.

RAAS: レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系,
ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド

ベプリジル群で長い傾向であった(p=0.097) (図 2B).

4. 各群における治療開始前後の

心臓超音波検査指標の変化

アミオダロン群ならびにベプリジル群における治療前後の左室拡張末期径, 左房径ならびに左室駆出率は, いずれも有意な変化を認めなかった(p=n.s.) (図 3A, B).

図 1 各群における経時的非再発率曲線

図 2 各群における心房細動の慢性化

5. 各群における心血管予後の比較

心血管死亡を突然死, 心不全死ならびに血栓塞栓症による死亡とすれば, 観察期間 12 ヶ月, 36 ヶ月, 60 ヶ月ならびに 90 ヶ月目の各群における心血管死亡の回避率は, アミオダロン群 100%, 95%, 90%, 86%, ベプリジル群 100%, 100%, 93%, 80% であり, 各群間に有意差を認めなかった(p=n.s.) (図 4). 心血管死亡の内訳は, アミオダロン群が心不全死 2 例(拡張型心筋症 1 例, ファロー四徴症 1 例), 突然死 1 例で, ベプリジル群が心不全死 2 例(いずれも拡張型心筋症), 突然死 1 例であった. 突然死は, アミオダロン群ならびにベプリジル群のいずれも拡張型心筋症 1 例ずつであった.

図3 各群における治療開始前後の心臓超音波検査指標

図4 各群における心血管死回避率曲線

の分布が異なる I_{to} ならびに I_{Ks} チャンネルは活動電位持続時間の不均一性を生じる要因となるが、アミオダロンはこれらのチャンネルに対する遮断作用を有し、心房不応期の不均一性を減少させる効果¹⁵⁾や β 遮断作用¹⁴⁾ ならびに I_f チャンネル遮断作用¹⁶⁾ も併せもつ多チャンネル遮断薬である。さらに、アミオダロンは本来の強力な抗不整脈作用のみならず、抗心不全作用も有することが報告されている。すなわち、交感神経系への α ならびに β 遮断作用¹⁷⁾, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-8 ならびに monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 などのサイトカイン産生抑制作用^{18), 19)}, 活性酸素の生成を抑制する抗酸化作用²⁰⁾, Na^+K^+ ポンプ抑制作用による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を介する強心作用²¹⁾ のため、心血行動態の悪化と関連が深い AF 発症例に対する治療効果が期待される。

欧米の大規模比較試験によれば、アミオダロンは I 群抗不整脈薬のプロパフェノンや III 群抗不整脈薬のソタロールに比し、AF に対してより優れた再発予防効果が期待できる薬剤とされている²²⁾。本邦からも、I 群抗不整脈薬治療抵抗性の発作性 AF²³⁾ や低心機能を合併した発作性 AF²⁴⁾ に対するアミオダロンの良好な再発予防効果とともに、2 年以上のアミオダロン長期投与により、発作性 AF 例の左房拡大進展を抑制させたとの報告²⁵⁾ がなされている。

6. 内服中止を要した副作用出現例

本研究の対象では、ベプリジル群 1 例に QTc 間隔の過度な延長がみられたため維持量を 150 mg/日から 100 mg/日へ減量したが、その他重篤な不整脈出現ならびに心外副作用は認めなかった。

Ⅶ. 考 察

1. 本研究の主要点

本研究では、心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性 AF の再発予防ならびに慢性化阻止効果はベプリジルに比しアミオダロンでより優れていたが、両群間の心血管予後はいずれの抗不整脈薬療法においても同等であった。

2. アミオダロンの薬理作用と心房細動に対する予防効果

アミオダロンは、単一心筋細胞の I_{to} , I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1} ならびに I_{Kach} チャンネルや心房筋細胞に特有の I_{Kur} チャンネルへの遮断作用があり、不応期延長効果を発揮する¹⁴⁾。また、心筋組織の部位により電流密度

心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性 AF を対象に再発予防ならびに慢性化阻止効果を検討した本研究では、アミオダロンがベプリジルに比し良好な成績であった。本研究のアミオダロン群は、左室駆出率が平均 47% と低値で、血中 ANP 値も平均 120 pg/ml と心房の圧負荷が示唆された症例が対象となっており、大部分が基礎心疾患を有する混合型の発症パターンであった。そのため、心血管動態の悪化が AF 発症に深く関与していた可能性がある。

3. ベプリジルの薬理作用と心房細動に対する予防効果

ベプリジルは、単一心筋細胞の Na^+ チャンネル²⁶⁾、 Ca^{2+} チャンネル²⁷⁾ ならびに多くの K^+ チャンネル (I_{Kur} , I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1} , I_{to} , I_{Kach} , I_{KATP} , I_{KNa}) 遮断作用^{28)~32)} を有する多チャンネル遮断薬である。また、ミトコンドリア内の ATP 感受性 K^+ チャンネルを開口させ、サルコメア内の ATP 感受性 K^+ チャンネルを抑制する心筋保護作用³³⁾ のみならず、 Na^+ - Ca^{2+} 交換機構の遮断^{34), 35)} により生じる Ca^{2+} 過負荷の軽減作用や Ca^{2+} 感受性の増強作用^{36), 37)} による抗心不全作用も報告されている。

本邦においても、持続性 AF に対するベプリジル長期内服後の良好な洞調律復帰効果³⁸⁾ や心房筋のリバース・リモデリング効果が実験的に報告されている³⁹⁾。しかしながら、持続性 AF を対象とした本邦の多施設共同試験 (J-BAF study)⁴⁰⁾ によれば、洞調律復帰後の観察期間 3 ヶ月目までの再発予防効果は投与 200 mg/日群で 25%、投与 100 mg/日群で 8% 程度であり、その効果は十分ではないとされている。本研究の対象は心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性 AF であり、心機能低下例を除く持続性 AF を対象とした J-BAF study⁴⁰⁾ とは異なっている。ベプリジル投与の維持量も少なめではあるものの、観察期間 3 ヶ月目までの再発予防効果は半数程度にとどまっている。ただし、AF 慢性化に至るまでの期間はアミオダロン群に比し、ベプリジル群では長い傾向があり、洞調律復帰と AF の再

発を繰り返しつつ、やがて徐々に慢性化 AF へ移行するベプリジルの薬剤特性が示唆された。

4. 心機能低下を合併した心房細動に対する抗不整脈薬療法の心血管予後

心機能低下例では、心不全の重症度にしたがって AF の罹患率が高まることが報告され⁴¹⁾、さらに、新規発症の AF^{42), 43)} や低心機能の重症度 (左室駆出率の低下)⁴⁴⁾ が、心血管事故の独立した予測因子であることも指摘されている。近年、欧州の多施設で行われた日常診療調査 (The Euro Heart Survey) によれば⁴⁵⁾、2003 年から 2004 年における AF 患者の心血管死亡率は発作性が 1.3%/年、永続性 (慢性) が 3.6%/年、また本邦における単一施設からの報告でも発作性、永続性を問わず 1.0~1.3%/年と報告されている^{46), 47)}。本研究では、心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性 AF を対象としたが、その心血管死亡率は 5.0%/年とより高率であった。

一般に、日本で汎用されている I 群抗不整脈薬には陰性変力作用や催不整脈作用があり、特に低心機能を合併した AF 例における不用意な本剤の長期投与は患者の生命予後を逆に悪化させることも報告されている⁴⁸⁾。それに対して、アミオダロンやベプリジルには陰性変力作用がほとんどなく、アミオダロンにおいては催不整脈作用もほかの I 群薬に比し少ないとされている。さらに、欧米における大規模比較試験のサブ解析では、心不全の既往を有する AF 例において、アミオダロンにより洞調律復帰が可能となった症例の心血管予後は、非復帰例に比し有意に良好であったとする報告もなされている⁴⁹⁾。しかしながら、J-BAF study によれば⁴⁰⁾、高用量のベプリジル投与群 (200 mg/日) の約 3% に突然死を、内服中止を要する QT 延長も約 10% に認められたため、ベプリジル投与例に対する注意深い管理ならびに副作用出現時の迅速かつ適切な対応が必要と考えられる。本研究では、ベプリジル群の心血管予後はアミオダロン群と有意差を認めなかったが、高用量のベプリジル投与を控えた投薬管理が功を奏した

可能性もある。一方、心血管死亡例の大部分が拡張型心筋症に罹患しており、かかる症例の長期心血管予後を改善するためには、今後さらなる検討を要すると考えられた。

Ⅷ. 結 語

心不全の既往あるいは心機能低下を合併した発作性 AF の再発予防ならびに慢性化阻止効果は、ベプリジルに比しアミオダロンがより優れていたが、心血管予後はいずれの抗不整脈薬においても同等であった。心機能低下例に対する不整脈管理は、第一に安全性と有効性を配慮した抗不整脈薬療法の構築をなすことが重要と考えられる。

〔文 献〕

- 1) Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH ; Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators : Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1430 ~ 1436
- 2) Stevenson WG, Stevenson LW : Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 910 ~ 911
- 3) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham Study. *Stroke*, 1991 ; 22 : 983 ~ 988
- 4) Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW : Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction : a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 695 ~ 703
- 5) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB : Atrial fibrillation : a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987 ; 147 : 1561 ~ 1564
- 6) Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS : Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006 ; 114 : 119 ~ 125
- 7) Ohsawa M, Okayama A, Okamura T, Itai K, Nakamura M, Tanno K, Kato K, Yaegashi Y, Onoda T, Sakata K, Ueshima H : Mortality risk attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people in the Japanese general population : nineteen-year follow-up in NIPPON DATA80. *Circ J*, 2007 ; 71 : 814 ~ 819
- 8) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J*, 2008 ; 72(Suppl. IV) : 1581 ~ 1638
- 9) Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Lévy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) ; North American Society of Pacing and Electrophysiology : ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2118 ~ 2150
- 10) Sopher SM, Camm AJ : Atrial fibrillation : maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol*, 1996 ; 77 : 24A ~ 37A
- 11) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H, Kario K, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Matsubara H, Matsuura H, Naruse M, Saito I, Shimada K, Shimamoto K, Suzuki H, Takishita S, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Ueshima H, Umemura S, Ishimitsu T, Rakugi H ; Japanese Society of Hypertension Committee : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) . *Hypertens Res*, 2009 ; 32 : 3 ~ 107
- 12) Investigating Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias : Guidelines for

- diagnosis and treatment of hyperlipidemia in adults. *Jpn Atheroscler Soc*, 1997 ; 25 : 1 ~ 34
- 13) Komatsu T, Tachibana H, Sato Y, Ozawa M, Nakamura M, Okumura K : Efficacy of amiodarone for preventing the recurrence of symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation after cardioversion. *Circ J*, 2007 ; 71 : 46 ~ 51
 - 14) Kodama I, Kamiya K, Toyama J : Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res*, 1997 ; 35 : 13 ~ 29
 - 15) Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, Hojo M, Sanguinetti MC, Kodama I : Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K(+) current. *Circulation*, 2001 ; 103 : 1317~1324
 - 16) Tamura A, Ogura T, Uemura H, Reien Y, Kishimoto T, Nagai T, Komuro I, Miyazaki M, Nakaya H : Effects of antiarrhythmic drugs on the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel current. *J Pharmacol Sci*, 2009 ; 110 : 150 ~ 159
 - 17) Kaye DM, Dart AM, Jennings GL, Esler MD : Antiadrenergic effect of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 1553 ~ 1559
 - 18) Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S : Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor- α by human mononuclear cells : a possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation*, 1997 ; 96 : 1386 ~ 1389
 - 19) Hirasawa Y, Nakagomi A, Kobayashi Y, Katoh T, Mizuno K. : Short-term amiodarone treatment attenuates the production of monocyte cytokines and chemokines by C-reactive protein and improves cardiac function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Circ J*, 2009 ; 73 : 639 ~ 646
 - 20) Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Takeshita A : Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation*, 1999 ; 100 : 690 ~ 692
 - 21) Hensley CB, Bersohn MM, Sarma JS, Singh BN, McDonough AA : Amiodarone decreases Na,K-ATPase α 2 and β 2 expression specifically in cardiac ventricle. *J Mol Cell Cardiol*, 1994 ; 26 : 417 ~ 424
 - 22) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, GagnéP, Nattel S, Thibault B : Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 913 ~ 920
 - 23) 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 大和田真玄, 斎藤栄太, 小林孝男, 蓬田邦彦, 奥村 謙 : I 群抗不整脈薬治療抵抗性発作性 AF におけるアミオダロンの長期予防効果. *心電図*, 2001 ; 21 : 316 ~ 323
 - 24) Komatsu T, Tachibana H, Satoh Y, Ozawa M, Kunugida F, Nakamura M : Long-term efficacy of Amiodarone therapy for the prevention of recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation : Analysis based on patient characteristics. *Int Heart J*, 2011 ; 52 : 212 ~ 217
 - 25) Komatsu T, Ozawa M, Tachibana H, Sato Y, Orii M, Kunugida F, Nakamura M : Combination therapy with amiodarone and enalapril in patients with paroxysmal atrial fibrillation prevents the development of structural atrial remodeling. *Int Heart J*, 2008 ; 49 : 435 ~ 447
 - 26) Kato R, Singh BN : Effects of bepridil on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *Am Heart J*, 1986 ; 111 : 271 ~ 279
 - 27) Uchino T, Lee TS, Kaku T, Yamashita N, Noguchi T, Ono K : Voltage-dependent and frequency-independent inhibition of recombinant Cav3.2 T-type Ca²⁺ channel by bepridil. *Pharmacology*, 2005 ; 74 : 174 ~ 181
 - 28) Kobayashi S, Reien Y, Ogura T, Saito T, Masuda Y, Nakaya H : Inhibitory effect of bepridil on hKv1.5 channel current : comparison with amiodarone and E-4031. *Eur J Pharmacol*, 2001 ; 430 : 149 ~ 157
 - 29) Yumoto Y, Horie M, Kubota T, Ninomiya T, Kobori A, Takenaka K, Takano M, Niwano S, Izumi T : Bepridil block of recombinant human cardiac IKs current shows a time-dependent unblock. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004 ; 43 : 178 ~ 182
 - 30) Wang JC, Kiyosue T, Kiriya K, Arita M : Bepridil differentially inhibits two delayed rectifier K(+) currents, I(Kr) and I(Ks), in guinea-pig ventricular myocytes. *Br J Pharmacol*, 1999 ; 128 : 1733 ~ 1738
 - 31) Hara Y, Nakaya H : SD-3212, a new class I and IV antiarrhythmic drug : a potent inhibitor of the muscarinic acetylcholine-receptor-operated potassium current in guinea-pig atrial cells. *Br J Pharmacol*, 1995 ; 116 : 2750 ~ 2756
 - 32) Li Y, Sato T, Arita M : Bepridil blunts the shortening of action potential duration caused by metabolic inhibition via blockade of ATP-sensitive K(+) channels and Na(+) -activated K(+) channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999 ; 291 : 562 ~ 568
 - 33) Sato T, Costa AD, Saito T, Ogura T, Ishida H, Garlid KD, Nakaya H : Bepridil, an antiarrhythmic drug, opens mitochondrial KATP channels, blocks sarcolemmal KATP channels, and confers cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006 ; 316 : 182 ~ 188

- 34) Garcia ML, Slaughter RS, King VF, Kaczorowski GJ : Inhibition of sodium-calcium exchange in cardiac sarcolemmal membrane vesicles. 2. Mechanism of inhibition by bepridil. *Biochemistry*, 1988 ; 27 : 2410 ~ 2415
- 35) Watanabe Y, Koide Y, Kimura J : Topics on the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger : pharmacological characterization of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger inhibitors. *J Pharmacol Sci*, 2006 ; 102 : 7 ~ 16
- 36) Pang DC, Sperelakis N : Inhibitory action of bepridil (CERM-1978) on calcium binding to cardiac sarcolemma of guinea pig. *Biochem Pharmacol*, 1981 ; 30 : 2356 ~ 2358
- 37) Ozaki H, Zaizen H, Kiyosue T, Nasu M, Arita M : Effect of bepridil on intracellular calcium concentration and contraction in cultured rat ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999 ; 33 : 492 ~ 499
- 38) Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, Iida Y, Kawano Y, Nakazato K, Tokano T, Mineda Y, Sumiyoshi M, Nakata Y, Daida H : Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J*, 2005 ; 69 : 44 ~ 48
- 39) Nishida K, Fujiki A, Sakamoto T, Iwamoto J, Mizumaki K, Hashimoto N, Inoue H : Bepridil reverses atrial electrical remodeling and L-type calcium channel downregulation in a canine model of persistent atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18 : 765 ~ 772
- 40) Yamashita T, Ogawa S, Sato T, Aizawa Y, Atarashi H, Fujiki A, Inoue H, Ito M, Katoh T, Kobayashi Y, Koretsune Y, Kumagai K, Niwano S, Okazaki O, Okumura K, Saku K, Tanabe T, Origasa H ; J-BAF Investigators : Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J*, 2009 ; 73 : 1020 ~ 1027
- 41) Maisel WH, Stevenson LW : Atrial fibrillation in heart failure : epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, 2003 ; 91 : 2D ~ 8D
- 42) Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, Theuns DA, Jordaens L, Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland JG : New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients : results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 1618 ~ 1624
- 43) Koitabashi T, Inomata T, Niwano S, Nishii M, Takeuchi I, Nakano H, Shinagawa H, Takehana H, Izumi T : Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circ J*, 2005 ; 69 : 823 ~ 830
- 44) Komatsu T, Tachibana H, Satoh Y, Ozawa M, Kunugita F, Nakamura M : Clinical profiles, efficacy of antiarrhythmic drug therapy, and cardiovascular prognosis in patients with first detected paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J*, 2011 ; 52 : 32 ~ 38
- 45) Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JW, Baur LH, Lévy S, Crijns HJ : Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year : follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 1181 ~ 1189
- 46) Komatsu T, Nakamura S, Suzuki O, Horiuchi D, Yomogida K, Okumura K : Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation depends on their response to antiarrhythmic therapy. *Circ J*, 2004 ; 68 : 729 ~ 733
- 47) Suzuki S, Yamashita T, Ohtsuka T, Sagara K, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Ogasawara K, Sawada H, Aizawa T : Prevalence and prognosis of patients with atrial fibrillation in Japan : a prospective cohort of Shinken Database 2004. *Circ J*, 2008 ; 72 : 914 ~ 920
- 48) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG : Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 527 ~ 532
- 49) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN : Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation : observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2574 ~ 2579